

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

39/39 - (C) Derwent Info. 1998

AN - 79-64031B [35]

XA - C79-B64031

TI - Analgesic compsn. contg. tramadol - with plazeepam as potentiator
enabling oral admin. and reducing side effects

DC - B05 B02

AW - DI PHENYL CHLORO CYCLOPROPYL METHYL METHOXYPHENYL CYCLOHEXANOL
BENZODIAZEPINONE

PA - (KOWA) KOWA KK

NP - 2

NC - 001

PN - J54092631 A 790723 DW7935

J86000805 B 860111 DW8606

PR - 77JP-160634 771227

IC - A61K-031/55; C07C-093/14; C07D-243/24

AB - J54092631 Analgesic compsn. contains Tramadol

(2-dimethylamino-methyl-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol) and
plazeepam(7-chloro-1-cyclo-propylmethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-
2(1H)-one), pref. in a ratio of 5:1-1:20 by wt. The compsn. pref.
contains 2-50 mg of tramadol per unit dosage.

Tramadol has been used as a central analgesic but has unfavorable
side effects and has been exclusively administered intravenously or
intramuscularly. The use of plazeepam brings about a synergistic effect
so that a sufficient analgesic effect can be exerted in oral admin. if
the amt. of tramadol is so decreased that the side effects do not
become manifest.

UP - 7935

UE - 8609

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—92631

⑪Int. Cl.² 識別記号 ⑬日本分類 庁内整理番号 ⑭公開 昭和54年(1979)7月23日
A 61 K 31/55 // A A H 30 G 133.821 6617—4C
(A 61 K 31/55 30 G 126.11
A 61 K 31/135) 30 H 111.5 6667—4C 発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮鎮痛剤

⑯特 願 昭52—160634
⑰出 願 昭52(1977)12月27日
⑱発 明 者 小森恒郎
立川市柏町4—51 柏町団地15
—404

⑲発 明 者 清水貞宏
東村山市野口町3—29—8
同 山内洋一
東村山市野口町2—17—43
⑳出 願 人 興和株式会社
名古屋市中区錦三丁目6番29番
㉑代 理 人 弁理士 有賀三幸 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

鎮痛剤

2. 特許請求の範囲

1. ترامドールとプラゼパムとを含有することを特徴とする鎮痛剤。
2. 経口投与可能な剤型である特許請求の範囲第1項記載の鎮痛剤。
3. ترامドールとプラゼパムとを5:1～1:20の比率で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項または第2項記載の鎮痛剤。
4. ترامドールの含有量が2～50mgである特許請求の範囲第1項または第2項記載の鎮痛剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な鎮痛作用を有する医薬品組成物に関する。

更に詳細には ترامドールにプラゼパムを配合した経口投与可能な鎮痛剤に関する。

ترامドールは化学式 2-ジメチルアミノメチル-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサ

ノールで示される通常酸塩、特に塩酸塩として用いられている化合物で(従つて、本明細書において、 ترامドールとは遊離塩基および酸塩を意味する)非麻薬性中枢性鎮痛剤として既に臨床で広く使用されている。しかしながら、このものは一般の中枢性鎮痛剤と同様に副作用が強いため経口投与が不可能とされ、現在は静脈もしくは筋肉内投与によつて行なわれている。

すなわち、 ترامドールのヒトに対する経口での鎮痛有効量150mg以上を経口投与すると、ふらつき、悪心、嘔吐等の副作用の発現率が高くなることが知られており、本剤を経口投与することは安全性の上から不可能とされている。

そこで、本発明者らは ترامドールの有する上記欠点を解消し、経口投与を可能にすべく値々検討を行なつたところ、 ترامドールにプラゼパムを配合すれば、両者が相乗的に作用して、 ترامドールの配合量を副作用発現量以下迄減少させても、経口投与によつて十分な鎮痛効果を奏することを見出し、本発明に到達した。

プラゼパムは、化学式7-クロロ-1-シクロプロピルメチル-5-フェニル-3H-1,4-ベンゾジアゼピシ-2(1H)-オンで示されるマイナートランキライザーで、副作用の少ない安全性の高い薬剤とされており、臨床上5mg~30mgを経口投与している。

本発明に於けるトラマドールとプラゼパムとの配合比率は5:1~1:20(重量)であるのが望ましく、この配合組成物の1回投与当りの含有量は、人体投与における副作用を勘案するとトラマドールは2~50mg、プラゼパムは1~30mgが好ましい。

この配合組成物の使用剤形は、両者を混合したままのものでもよいが、経口剤としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤とすることもできる。また、坐薬として直腸投与も可能である。

上記散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤はトラマドールとプラゼパムに必要に応じて賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、

甘味剤、矯味矯臭剤などを加えて製する。例えば、散剤の場合には、均一に混合したものをそのまま用いることができるし、顆粒剤、細粒剤の場合には、結合剤などと練合し、常法に従つて顆粒剤、細粒剤とする。更にこの顆粒あるいは細粒を硬カプセルに充填し、カプセル剤とするか、打錠して錠剤とすることができる。

上記薬剤と他の原料を混合したものを直接カプセル充填、もしくは打錠を行つてもよい。シロップ剤としては、トラマドールとプラゼパムを適当な甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、増粘剤などと共に水に溶解あるいは懸濁して製する。坐剤については、適当な熔融した基剤にトラマドール、プラゼパムを混合後、成型する方法、または植物油、界面活性剤と共に溶解あるいは懸濁した流動性混合物をゼラチンシートで被包成型したゼラチンカプセル剤(レクタールカプセル)としてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、デンプン、白糖、ブドウ糖、結晶セルロース、炭酸カルシウム、カオリン、D-マンニット、メタケイ酸アルミン酸

マグネシウム、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ベントナイト、硬化油などが；崩壊剤としては、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルセルロースとそのカルシウム・ナトリウム塩、メチルセルロース、結晶セルロース、寒天、シヨ糖脂肪酸エステル、ジオクチルナトリウムスルホサクシネート、ラウリル硫酸ナトリウムなどが；結合剤としては、デンプン、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニールアルコール、ポリビニールピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、マクロゴール6000、白糖などが；滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、シリコン樹脂、ラウリル硫酸ナトリウム、硬化油、流動パラフィン、合成ケイ酸アルミニウム、デンプンなどが；矯味・矯臭剤としては、塩化ナトリウ

ム、クエン酸ココア末、桂皮末、桂皮油、オレンジ油、ℓ-メントール、ハチミツ、果糖、D-マンニット、D-ソルビトールなどをあげることができる。

シロップ剤の甘味剤としては、白糖、ブドウ糖、D-ソルビトールが；矯味・矯臭剤としては上記のものが；着色剤としては食用タール系色素、β-カロテン、銅クロロフィリンナトリウムなどが；増粘剤としてはカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどがあげられる。

坐剤の基剤としては、カカオ脂、ウイテツプゾール[®]基剤(植物油飽和脂肪酸トリグリセライド)、マクロゴール、グリセロゼラチンが、ゼラチンカプセル剤の場合、植物油としては、落花生油、大豆油、ヤシ油など、界面活性剤としては、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、グリセリン脂肪酸エステルをあげることができる。

次に本発明鎮痛剤の効果を実験した結果を示す。

(1) フェニルキノン ライシング法による鎮痛効果

(1) 使用動物：ddY系雄性マウス（体重18～24g）

(2) 使用薬物：

フェニルキノンを生理食塩液（エタノールを5V/V%添加）に溶解（0.2g/ml）

(3) 被検薬物：

トラマドール：蒸留水に溶解
プラゼパム：0.5%カルボキシメチルセルロースに懸濁

マウスの体重10g当たり0.2ml経口投与できるように各濃度の上記溶液及び懸濁液を混合する。

(4) 実験方法：

1群10匹のマウスを用い、被検薬物の経口投与後、30、60、及び120分にSiegmundらの方法（J. Pharmacol. Exp. Ther. 119 184（1957））に準じフェニルキノン2mg/kgを腹腔内投与し、

その5分後より10分間にわたりライシング回数を測定した。対照群における平均ライシング回数の1/2以下に減少した場合を鎮痛作用陽性と判定し、ED₅₀を算出した。

以下余白

(5) 結果

第 1 表

配合比 トラマドール ／ プラゼパム	ED ₅₀ mg/kg P.O. (トラマドール) [プラゼパム]		
	30分後	1時間後	2時間後
1:0	21.0(21.0) [0]	13.5(13.5) [0]	32.0(32.0) [0]
0:1	—	77.0(0) [77.0]	100.0(0) [100.0]
2:1	—	8.7(5.8) [2.9]	—
1:1	—	8.8(4.4) [4.4]	—
1:2	—	8.3(2.8) [5.5]	—
1:5	12.0(2.0) [10.0]	7.4(1.2) [6.2]	11.3(1.9) [9.4]
1:15	—	14.5(0.9) [13.6]	—

以上の結果より、トラマドールおよびプラゼパムを単独投与した場合、その投与60分後における

ED₅₀ はそれぞれ13.5mg/kgおよび77.0mg/kgであるのに対し、この両者を2:1、1:1、1:2、1:5および1:15の重量比で配合した場合の投与後1時間における配合剤のED₅₀ はそれぞれ8.7、8.8、8.3、7.5および14.5mg/kgであつた。すなわち、いずれの配合比でもトラマドール単独のED₅₀ よりも小さく、鎮痛作用は明らかに増強された。就中、配合比1:5の場合が最も強力で、その作用はトラマドール単独に比べ約2倍の強さで、含有されるトラマドールの量は1.25mg/kgであるから単独時の約1/11であつた。

また、トラマドール単独投与における30分後および2時間後のED₅₀ はそれぞれ21.0mgおよび32.0mgであるのに対し、トラマドールおよびプラゼパムを1:5に配合した場合のED₅₀ はそれぞれ12.0mg/kgおよび11.3mg/kgであり、単独投与に比べ作用持続時間が長いことを示した。

(2) 熱板法による鎮痛効果

(1) 使用動物および被検薬物は(1)と同じ。

第 2 表

②実験方法

1群10匹のマウスを用い、被検薬物の経口投与後30、60、120分の各時期に60℃の銅板製熱板上にのせ、跳躍運動あるいは後肢をなめる反応を疼痛反応の指標として、この反応が15秒以内に発現しない場合を鎮痛作用陽性とした。

③結 果

以下余白

被検薬物	投与量 (mg/kg P.O.)	マウス 数	陽 性 数		
			30分 後	1時 間後	2時 間後
トラマドール	20	10	1	2	0
"	50	10	4	5	4
"	100	10	5	8	7
プラゼパム	100	10	0	0	0
"	200	20	0	0	1
トラマドール	50	20	7	10	8
トラマドール } プラゼパム }	50 10	20	11	14	10
トラマドール } プラゼパム }	50 25	20	12	16*	14*
トラマドール } プラゼパム }	50 50	20	13*	16*	14*
トラマドール } プラゼパム }	50 100	20	20**	20**	17**

*危険率5%で有意差あり。 **危険率1%で有意差あり。

以上の結果から、プラゼパムは200mg/kgの大量を投与しても殆んど作用を示さなかつた。しかしながら、トラマドール50mg/kg投与による鎮痛効果はプラゼパム25mg/kg以上を配合して投与することにより、有意に(危険率5%および1%)増強された。

(3) 急性毒性

1群10匹のマウスを用い、被検薬物を経口投与し、7日後の致死率からLD₅₀を算出した。その結果は第3表の如くである。

以下余白

第 3 表

被検薬物	配合比	LD ₅₀ (mg/kg P.O.)
トラマドール		540.0
プラゼパム		2500.0
トラマドール } プラゼパム }	2 : 1	720.0
"	1 : 1	800.0
"	1 : 2	1155.0
"	1 : 5	1370.0
"	1 : 15	1730.0

以上の諸実験結果からトラマドールにプラゼパムを配合したときそのライシング法による鎮痛効果は相乗的に増強されることが認められ、急性毒性についてはトラマドール単独投与より相加的に減弱することが認められた。

なお、薬物の価値は主作用と毒性とのバランス

第 4 表

マウスに於けるトラマドール、プラゼパム及びその配合物の安全域

被検薬物	配合比	LD ₅₀ /ED ₅₀	LD ₂₅ /ED ₂₅
トラマドール		40.0	19.2
プラゼパム		29.9	14.3
トラマドール プラゼパム	2 : 1	82.8	41.8
"	1 : 1	90.9	41.9
"	1 : 2	159.2	66.7
"	1 : 5	182.7	83.9
"	1 : 15	119.3	57.0

ED : フェニルキノリンライシリング法による鎮痛

効果

LD : 急性毒性

次に実施例を挙げて説明する。

において評価する必要があることから治療係数（安全域）を算出した。結果は第4表の如くであり、トラマドールとプラゼパムの配合物は両者単独よりも大きな係数を示し、安全域の広い薬剤であることが認められた。

このように、トラマドールとプラゼパムの配合は、充分配合意義のあることが確認された。

以下余白

実施例1（錠剤）

- | | |
|------------------|--------|
| ① トラマドール（塩酸塩） | 15 (g) |
| ② プラゼパム | 20 |
| ③ 乳糖 | 100 |
| ④ 結晶セルロース | 30 |
| ⑤ トウモロコシデンプン | 30 |
| ⑥ ヒドロキシプロピルセルロース | 4 |
| ⑦ ステアリン酸マグネシウム | 1 |

①～⑥を混合し、適量のエタノールおよび水と煉合して、常法に従い顆粒を製したのち、⑦を混合し1錠200mgに打錠する。このものは1錠中トラマドール塩酸塩15mg、プラゼパム20mgを含有する。

実施例2（カプセル剤）

- | | |
|-------------|--------|
| トラマドール（塩酸塩） | 30 (g) |
| プラゼパム | 10 |
| 乳糖 | 100 |
| 結晶セルロース | 50 |
| タルク | 10 |

以上を混合し200mgずつカプセルに充填する。

このものは1カプセル当たりトラマドール塩酸塩15mg、プラゼパム20mgを含有する。

実施例3（顆粒剤）

- | | |
|--------------------|--------|
| トラマドール（塩酸塩） | 20 (g) |
| プラゼパム | 20 |
| 乳糖 | 560 |
| トウモロコシデンプン | 250 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 50 |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム | 100 |

以上を混合し適量のエタノールおよび水と煉合して常法に従い顆粒を製する。1g顆粒当たりトラマドール塩酸塩20mg、プラゼパム20mgを含有する。

実施例4（細粒剤）

- | | |
|-------------|--------|
| トラマドール（塩酸塩） | 20 (g) |
| プラゼパム | 15 |
| 乳糖 | 915 |
| タルク | 50 |

以上を混合し散剤を製する。1g散当たりトラマ

ドール塩酸塩20g、プラゼパム15gを含有する。

実施例5(坐薬)

トラマドール(塩酸塩)	5(g)
プラゼパム	20
ウイテツプゾルE-85 ^(B)	200
ウイテツプゾルW-35 ^(B)	1175

トラマドール塩酸塩およびプラゼパム結晶を予め混合したものを、40～50℃にて熔融混合したウイテツプゾルE-85およびウイテツプゾルW-35の中へ加えながら、充分練合する。これを40～50℃に保ちながら適当な金型あるいは容器中に1.4gあて充填し、充填後室温にて冷却し、坐薬1000個を製する。このものは1個当たりトラマドール塩酸塩5g、プラゼパム20gを含有する。

実施例6(坐薬)

トラマドール(塩酸塩)	1.5(g)
プラゼパム	15
マクロゴール6000	810

トラマドール塩酸塩およびプラゼパム結晶を予め混合し、これを50～60℃で熔融混合させたマクロゴール6000およびマクロゴール400に加え充分練合する。これを50～60℃に保ちながら適当な金型あるいは容器中に1.65gあて充填し、充填後室温にて冷却させ坐薬1000個を製する。このものは1個中にトラマドール塩酸塩15gおよびプラゼパム15gを含有する。

実施例7(シロップ剤)

トラマドール(塩酸塩)	15(g)
プラゼパム	20
白糖	3500
パラアミノ安息香酸メチルエステル	2
パラアミノ安息香酸プロピルエステル	2
エタノール	0.02
ソルビン酸カリウム	2
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50

精製水

適量

約8gの精製水にカルボキシメチルセルロースナトリウムを溶解する。これにトラマドール以下の成分を溶解し、溶解後精製水を加え全量を10gとし、シロップ剤を製する。

以上

出願人 興和株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

弁理士 高野登志雄